

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (STOP)**

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

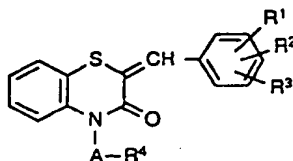


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 279/16, A61K 31/54	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/05647  (43) 国際公開日 1994年3月17日 (17.03.1994)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01190 (22) 国際出願日 1993年8月25日 (25. 08. 93)  (30) 優先権データ 特願平 4/231669 1992年8月31日 (31. 08. 92) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 河嶋洋一 (KAWASHIMA, Yoichi) [JP/JP] 〒610-11 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号 Kyoto, (JP) 太田淳稔 (OTA, Atsutoshi) [JP/JP] 〒536 大阪府大阪市城東区古市3丁目18番23-814号 Osaka, (JP) 壬生寛之 (MIYU, Hiroyuki) [JP/JP] 〒540 大阪府大阪市中央区法円坂1丁目5番8-14号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外 (KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル6階 Osaka, (JP)		(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : 3-OXO-1,4-BENZOTHAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 3-オキソ-1,4-ベンゾチアジン誘導体



[1]

(57) Abstract

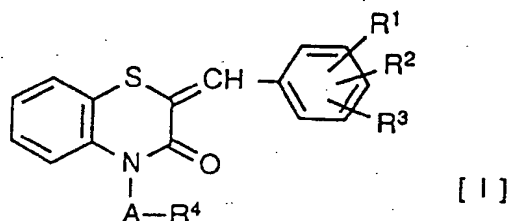
A compound represented by general formula (I), which is useful as a cataract remedy, wherein R<sup>1</sup> represents optionally protected hydroxy; R<sup>2</sup> represents lower alkyl; R<sup>3</sup> represents hydrogen, lower alkyl, optionally protected hydroxy or lower alkoxy, provided that the lower alkyl may be substituted by optionally protected hydroxy, amino or lower alkylamino; R<sup>4</sup> represents carboxyl which may be in the form of ester or carboxamide; and A represents alkylene.

AM

F TV

(57) 要約

本発明は、白内障の治療剤として有用な下記一般式で表わされる化合物 [I] を提供するものである。



[式中、R<sup>1</sup> は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基を示す。

R<sup>2</sup> は低級アルキル基を示す。

R<sup>3</sup> は水素原子、低級アルキル基、保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基または低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。

R<sup>4</sup> はエステルまたはアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

A はアルキレン基を示す。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB パルバドス  
BE ベルギー  
BF ベルギー・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国

CS チェコスロヴァキア  
CZ チェコ共和国  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB ガイアナ  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国

KR 大韓民国  
KZ カザフスタン  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド

PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SI スロベニア  
SK スロヴァキア共和国  
SN セネガル  
TD チャド  
TG トーゴ  
UA ウクライナ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン共和国  
VN ヴェトナム

- 1 -

## 明 細 書

発明の名称      3-オキソー-1, 4-ベンゾチアジン誘導体

## 5 技術分野

本発明は、蛋白安定化作用および脂質過酸化物生成抑制作用を有し、白内障治療剤等の医薬として有用な新規 3-オキソー-1, 4-ベンゾチアジン誘導体に関する。

## 10 背景技術

白内障は、水晶体が混濁し視力を失う難治性眼疾患である。白内障の発症要因、機序およびその治療法等については古くから種々研究されているものの、効果的な薬物は非常に少ないのが現状である。

15      水晶体中の過酸化物の増加が白内障の発症に関係するといわれており、脂質過酸化物生成抑制作用を有する化合物が白内障に有効であると報告されている (Current Eye Res., 5, 37 (1986))。また、白内障患者では水晶体中の蛋白の変性がみられることも報告されている (眼科 19, 1283 (1977))。

20      これらのことから、脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用とを併せ持つ化合物が白内障に特に有用であると考えられる。しかしながら、この 2つの作用を併せ持つ化合物に関する研究については未だ行なわれておらず、このような化合物の開発が望まれていた。

25      そこで、本発明者等は脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安

- 2 -

定化作用とを併せ持つ化合物を見い出すべく鋭意検討を行なった結果、2位がベンジリデン基で、4位がカルボキシアルキル基で置換された3-オキソ-1, 4-ベンゾチアジン化合物であって、ベンジリデン基のフェニル環がさらにヒドロキシ基と低級アルキル基で置換された化合物が脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用の2つの作用を併せ持っていることを見出した。

本発明化合物の基本骨格である3-オキソ-1, 4-ベンゾチアジン誘導体の2位にベンジリデン基を有する化合物は、除草剤（アメリカ特許第3923709号）、トランキライザー（特公昭49-10671）やベンゾチアゼピン誘導体の合成中間体となること（特開昭60-72875）が報告されているが、これらの公知文献に開示されている化合物と本発明化合物との化学構造が異なっているのは無論のこと、これらの公知文献は蛋白安定化作用や脂質過酸化物生成抑制作用について何ら開示していない。

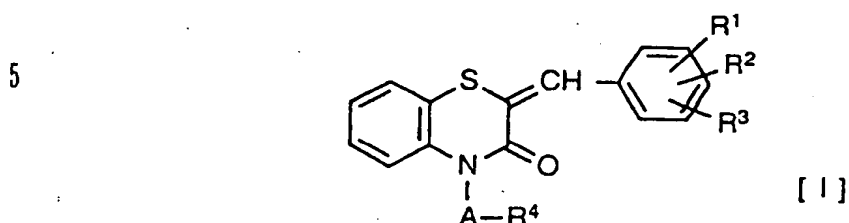
また、特開平1-287077には活性酸素消去作用や脂質過酸化物生成抑制作用を有する2-ベンジリデン-3-オキソ-1, 4-ベンゾチアジン誘導体が開示されているが、4位の置換基としては低級アルキル基が開示されているのみで、また蛋白安定化作用については何ら記載がない。

一方、白内障治療剤として近年アルドースリダクターゼ阻害剤が注目されているが、本発明化合物はアルドースリダクターゼ阻害作用も併せ持ち、白内障治療剤としての有用性は非常に高いものである。

- 3 -

## 発明の開示

本発明は下記一般式〔I〕で表わされる化合物またはその塩類に関する。



〔式中、R<sup>1</sup> は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基を示す。

R<sup>2</sup> は低級アルキル基を示す。

R<sup>3</sup> は水素原子、低級アルキル基、保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基または低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されている。

R<sup>4</sup> はエステルまたはアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

Aはアルキレン基を示す。以下同じ。]

上記で規定した基をさらに詳しく説明すると、低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ヘキシル、イソプロピル、tert.-ブチル、(ジメチル)エチル等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル基を示す。

低級アルコキシ基とはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、tert.-ブトキシ等の1～

- 4 -

6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシ基を示す。

アルキレン基とはメチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ヘプタメチレン、デカメチレン、（ジメチル）  
5 メチレン、（ジエチル）メチレン等の1～10個の炭素原子を有するアルキレン基を示す。

ヒドロキシ基の保護基とは、メタンスルホニル等の低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニルやp-トルエンスルホニル等のアリールスルホニル、アセチル、プロピオニル、  
10 ピバロイル等の低級アルカノイル、メトキシメチル等の低級アルコキシメチル、ベンゾイル、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニルまたはトリメチルシリル等のようにヒドロキシ基の保護基として汎用されるものを示す。

エステルとは、メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル、ベンジルエステル等のアリール低級アルキルエステル等のようにカルボン酸のエステルとして汎用されるものを示す。 アミドとは、アンモニアとのアミド、  
15 メチルアミン、ジメチルアミンやエチルアミン等の低級アルキルアミンとのアミド、ベンジルアミン等のアリール低級アルキルアミンとのアミド等のようにカルボン酸のアミドとして汎用されるものを示す。  
20

本発明化合物は塩基と塩を形成することもできる。医薬として許容される塩の例としてナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アン  
25

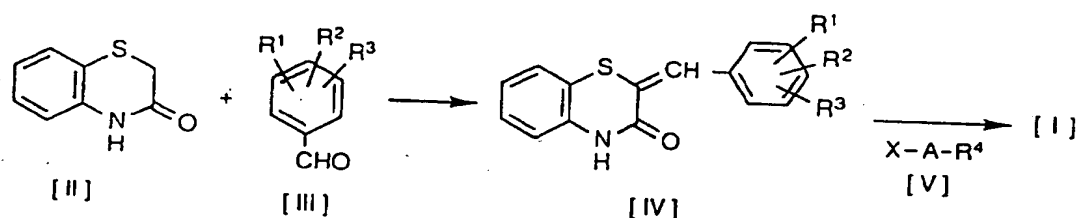


- 5 -

モニウム塩、ジエチルアミン、トリエタノールアミン塩等の有機アミンとの塩が挙げられる。

本発明化合物の代表的な合成法としては、下記の 1) と 2) が挙げられる。

5 1)

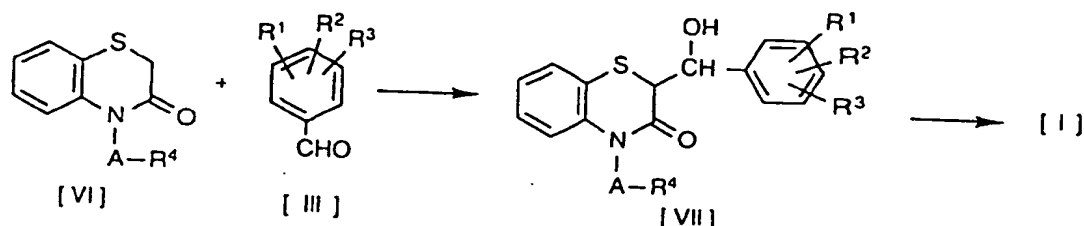


10 [式中、X はハロゲン原子、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基を示す。]

上記式 [II] で表わされる化合物と式 [III] で表わされる化合物とを塩基および脱水剤の存在下で反応させることにより、式 [IV] で表わされる化合物が得られる。次いで、式

15 [IV] で表わされる化合物と式 [V] で表わされる化合物とを塩基の存在下で反応させることにより、式 [I] で表わされる本発明化合物が得られる。尚、式 [IV] で表わされる化合物は特開平 1 - 2 8 7 0 7 7 記載の方法に準じて合成することもできる。

20 2)



25 上記式 [VI] と、式 [III] で表わされる化合物とを塩基の

- 6 -

存在下で反応させることにより、式 [VII] で表わされる化合物が得られる。次に、この化合物を脱水させることにより、一般式 [I] で表わされる本発明化合物を得ることができる。尚、式 [VI] で表わされる化合物は Raj Nandan Prasad らの方法 (Can. J. Chem., 44, 1247 (1966)) に準じて合成することができる。

ベンジリデン基のフェニル環に置換したヒドロキシ基は、反応の前または後に、汎用される方法に従って、前述した保護基により保護してもよく、その保護基は汎用される方法により脱離させることができる。

ベンゾチアジンの 4 位に置換したカルボキシル基は、汎用される方法を用いて反応の前または後にエステルやアミドに変換することができる。

逆に、エステルやアミドは、汎用される方法を用いて加水分解させ、カルボン酸とすることができる。

上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述のような塩類としてもよい。

尚、本発明化合物には立体異性体や光学活性体も存在するが、それらはいずれも本発明に包含される。例えば、本発明化合物はベンジリデン基を有するので Z-体と E-体が存在するが、本発明はそれらを全て包含するものである。

脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用とを併せ持つ化合物が白内障に特に有用であると考えられるが、この 2 つの作用を併せ持つ化合物に関する研究については未だ行なわれておらず、このような化合物の開発が望まれていた。

- 7 -

本発明者等は、2位にベンジリデン基が置換した3-オキ  
ソー1, 4-ベンゾチアジン誘導体が脂質過酸化物生成抑制  
作用を有するとの情報(特開平1-287077)を基に、  
2-ベンジリデン-3-オキソー1, 4-ベンゾチアジンを  
5 骨格とし、上記の課題を解決するべく検討を開始した。

まず、本発明者等はヒドロキシ基とtert.-ブチル基を置換  
基として有するトルエン誘導体が抗酸化作用を有することに  
着目した。抗酸化剤は脂質の過酸化物生成を抑制する効果  
があるので、ベンジリデン基のフェニル環にアルキル基やヒド  
10 ロキシ基等の各種置換基を導入し、脂質過酸化物生成抑制効  
果に対する置換基の役割について検討した。その結果、ベン  
ジリデン基のフェニル環にヒドロキシ基と低級アルキル基を  
導入することにより、優れた脂質過酸化物生成抑制作用を有  
する化合物が得られることがわかった。しかしながら、2-  
15 ベンジリデン-3-オキソー1, 4-ベンゾチアジンの4位  
が低級アルキル基で置換された化合物は、もう一つの課題で  
ある蛋白安定化作用を有しておらず、4位の置換基が蛋白安  
定化作用に大きな影響を及ぼすことがわかった。

そこで、1, 4-ベンゾチアジンの4位に種々の置換基を  
20 有する新規化合物を合成し、蛋白安定化作用を有する化合物  
を見い出すべく検討した結果、4位にカルボキシアルキル基  
を導入すると蛋白安定化作用を示すことを見い出した。

これらの知見より、2-ベンジリデン-3-オキソー1,  
4-ベンゾチアジンの4位がカルボキシアルキル基で置換さ  
25 れ、さらにベンジリデン基のフェニル環がヒドロキシ基と低

- 8 -

級アルキル基で置換された時に初めて脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用とを併せ持つことを見出した。

すなわち、本発明化合物の基本的構成要件は、3-オキソ-1, 4-ベンゾチアジンの4位がカルボキシアルキル基で置換され、2位がベンジリデン基で置換され、さらにそのベンジリデン基のフェニル環が少なくとも一つのヒドロキシ基と一つの低級アルキル基を有することにある。ところで、医薬品として用いられる化合物においては、生体内における吸収促進、持続性向上等を目的とするプロドラッグ化や、製剤化する上での安定化等を目的として、カルボン酸のエステル化、ヒドロキシ基の適切な保護基による保護等の技術が汎用されており、さらには製造手段として、すなわち合成中間体としてそれらの誘導体を用いる技術も汎用されている。従って、本発明においてもヒドロキシ基はヒドロキシ基の保護基として汎用されている保護基で保護されていてもよく、また、カルボキシアルキル基のカルボキシル基はカルボン酸の汎用誘導体であるエステルやアミドの形に変換されていてもよい。

本発明化合物の構造的特徴は上記のとおりであるが、その中でもベンジリデン基のフェニル環の置換基に関して好ましい例を述べると、ヒドロキシ基が4位に位置するのが好ましく、さらにヒドロキシ基の少なくとも一方の隣接位置に低級アルキル基が置換されているのが好ましい。すなわち、低級アルキル基が3位に置換しているか、3位と5位の両方に置換している化合物が好ましい。また、低級アルキル基についてはメチル基またはtert.-ブチル基がより好適な例である。

- 9 -

本発明化合物の作用効果を調べるため、まず最初に牛血清アルブミンを用いて蛋白安定化作用を調べる実験を行なった。

詳細については薬理試験の項で示すが、本発明化合物が優れた蛋白安定化作用を有するのに対し、本発明化合物と同じ  
5 基本骨格を有するが置換基の異なる化合物、すなわち4位の置換基が低級アルキルである特開平1-287077記載の1, 4-ベンゾチアジン誘導体には蛋白安定化作用がみられなかった。

次に、本発明化合物の脂質過酸化物生成抑制作用を調べる  
10 ため、ラット肝ミクロゾームを用いて実験を行なった。その結果、本発明化合物が優れた脂質過酸化物生成抑制作用を有することがわかった。

これらの結果から、本発明化合物が脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用とを併せ持っており、抗白内障剤として  
15 有用であることがわかった。

また、蛋白安定化作用や脂質過酸化物生成抑制作用を有する化合物は抗炎症剤となることも報告されており（Lancet, 2, 443 (1966)）、本発明化合物は抗炎症剤としても有用であると期待される。

20 さらに、本発明化合物は加藤等の文献（Chem. Pharm. Bull., 33 (1) 74-83 (1985)）に従って実験を行なった結果、アルドースリダクターゼ阻害作用をも有することがわかった。この知見は、本発明化合物が白内障治療剤として優れたものであることをさらに裏付けるものであり、また糖尿病  
25 合併症の治療剤としても期待されることを示している。

- 1 0 -

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤などが挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、軟  
5 カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、必要に応じて、乳糖、デンプン、結晶セルロース、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメ  
10 チルセルロース等のコーティング剤等を用いて製剤化することができる。また、点眼剤であれば、塩化ナトリウム等の等張化剤、リン酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリソルベート80等の可溶化剤、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤等を用いて製剤化することができる。

15 投与量は症状、年齢、剤型等により適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日1～5000mgを1回または数回に分け投与することができる。また、点眼剤であれば0.001%～5%のものを1日1～数回点眼すればよい。

以下に、本発明化合物の製造例および製剤例を示すがこれらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### [実施例]

##### 参考例1

25 2-(4-アセトキシ-3,5-ジメチルベンジリデン)

- 11 -

— 3, 4—ジヒドロ—3—オキソ—2H—1, 4—ベンゾチアジン (参考化合物 1—1)

3, 4—ジヒドロ—3—オキソ—2H—1, 4—ベンゾチアジン (4.0 g) および 3, 5—ジメチル—4—ヒドロキシベンズアルデヒド (3.64 g) の無水酢酸 (114.2 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (33.74 ml) を加え、窒素雰囲気下 19 時間還流する。反応液を 1 N 塩酸中に入れた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 1.3 g (16%) を結晶として得る。

m. p. 231 ~ 234 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3177, 3036, 2978, 1751, 1665, 1592, 1571, 1488, 1437, 1427, 1370, 1229, 1206, 1142, 1045

参考例 1 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

20 • 2—(4—アセトキシ—3—tert.-ブチルベンジリデン)—3, 4—ジヒドロ—3—オキソ—2H—1, 4—ベンゾチアジン (参考化合物 1—2)

m. p. 230 ~ 233 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3176, 3102, 3043, 2959, 1760, 1654, 1590, 1485, 14

- 12 -

5 3, 1 4 2 6, 1 3 6 7, 1 2 8 4, 1 2 2 1, 1 1 8 8,  
1 0 8 4

• 2 - (4 - アセトキシ - 3 - メトキシ - 5 - メチルベンジ  
5 リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 -  
ベンゾチアジン (参考化合物 1 - 3)

m. p. 230 ~ 231 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3176, 3037, 2977,  
1759, 1665, 1592, 1488, 1462, 14  
10 26, 1373, 1338, 1280

#### 参考例 2

2 - (5 - tert. - ブチル - 3 - ジメチルアミノメチル - 4  
- ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキ  
15 ソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (参考化合物 2 - 1)

1) 2 - (4 - アセトキシ - 3 - tert. - ブチルベンジリデ  
ン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベン  
ゾチアジン (参考化合物 1 - 2, 0.31 g) をテトラヒド  
ロフラン (12 ml) およびメタノール (3 ml) の混液に  
20 溶解し、氷冷下、水酸化リチウム (0.18 g) の水溶液  
(8 ml) を滴下する。反応液を 10 分間攪拌した後、1 N  
塩酸中に入れ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水  
で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧濃縮  
し、2 - (3 - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン)  
25 - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチ



- 13 -

アジン 0.25 g (91%) を結晶として得る。

m. p. 239 ~ 241 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3161, 3094, 3032,  
2956, 1639, 1584, 1500, 1482, 14  
5 20, 1375

2) 37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.09 g)、40  
%ジメチルアミン水溶液 (0.13 g) およびエタノール  
(10 ml) の混液に 2-(3-tert.-ブチル-4-ヒドロ  
10 キシベンジリデン)-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H  
-1,4-ベンゾチアジン (0.25 g) のエタノール (5  
ml) 溶液を加え、4時間還流する。析出した結晶を濾取し、  
標記化合物 0.21 g (71%) を得る。

m. p. 223 ~ 227 °C

15 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3176, 3043, 2957,  
1660, 1590, 1569, 1487, 1469, 14  
45, 1426, 1407, 1365, 1306, 1290

### 参考例 3

20 2-[5-tert.-ブチル-3-[1,1-ジメチル-2-  
(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]-4-ヒ  
ドロキシ- $\alpha$ -(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ベ  
ンジル]-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1,4-  
ベンゾチアジン (参考化合物 3-1)

25 1) ジイソプロピルアミン (3.8 ml) のテトラヒドロ

- 14 -

フラン (20 ml) 溶液に、ドライアイス-メタノール冷却下、アルゴン雰囲気中で *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (1.6 M, 17.1 ml) を加え 30 分間攪拌する。ドライアイス-メタノール冷却下、反応液に 3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (1.13 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液およびヘキサメチルホスホラミド (8 ml) を攪拌しながら滴下し、15 分間攪拌する。次いで、反応液に 3-*tert*.-ブチル-5-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.71 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を加え、1.5 時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、エリスロ-2-[5-*tert*.-ブチル-3-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)- $\alpha$ , 4-ジヒドロキシベンジル]-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン 1.63 g (7.3%) を得る。

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2963, 1676, 1586, 1481, 1298, 1197, 985, 752

2) エリスロ-2-[5-*tert*.-ブチル-3-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)- $\alpha$ , 4-ジヒドロキシベンジル]-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (0.029 g) の塩化メチレン (1 ml)

- 15 -

溶液に、ジヒドロピラン (0.024 g) のテトラヒドロフラン (2.3 ml) 溶液およびピリジニウム p-トルエンスルフォネート (0.004 g) を加え、1日還流する。反応液に飽和食塩水を加えた後、塩化メチレンで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 0.026 g (62.7%) を得る。

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3248, 2948, 2247, 1674, 1586, 1480, 1435, 1388, 1355, 1203, 1120, 1059, 1034, 910

#### 実施例 1

2-(3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 1-1)

2-(3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (0.5 g) のテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液に氷-塩化ナトリウム冷却下、n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (1.6 M, 1.64 ml) を攪拌しながら滴下する。この溶液にプロモ酢酸エチル (0.15 ml) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下した後、室温で一晩攪拌する。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に入れた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウム

- 16 -

で乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 0.36 g (58.1%) を得る。

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3620, 2957, 1750,  
5 1649, 1590, 1486, 1421, 1363, 1197, 1021, 747

実施例 1 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・ 2 - (3, 5 - ジーtert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ  
10 リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - メトキシカルボニルメチル - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 2)

m. p. 158 ~ 160 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3606, 2959, 1763,  
15 1747, 1634, 1590, 1570, 1486, 1434, 1368, 1207, 1142, 763

・ 4 - ブトキシカルボニルメチル - 2 - (3, 5 - ジーtert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒド  
20 ロー - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 3)

m. p. 143 ~ 144 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3605, 2959, 1754,  
1738, 1642, 1590, 1568, 1488, 14  
25 34, 1363, 1266, 1208, 1142, 756

- 17 -

- 2 - (3, 5 - ジーtert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ  
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (3 - エトキシカルボニ  
ルプロピル) - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン  
5 (化合物 1 - 4)

I R (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3 6 2 4, 2 9 5 9, 1 7 3 1,  
1 6 4 4, 1 5 8 9, 1 4 8 5, 1 4 4 2, 1 3 7 3, 1 2  
0 9, 7 5 0

- 10 • 2 - (3, 5 - ジーtert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ  
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (7 - メトキシカルボニ  
ルヘプチル) - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン  
(化合物 1 - 5)

I R (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3 6 2 6, 2 9 5 2, 1 7 3 2,  
15 1 6 4 4, 1 5 8 9, 1 4 8 4, 1 4 4 3, 1 3 7 2, 1 2  
1 0, 7 5 1

- 2 - (3, 5 - ジーtert. - ブチル - 4 - メタンスルホニル  
オキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカ  
20 ルボニルメチル - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジ  
ン (化合物 1 - 6)

- 2 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメチルベンジリデン)  
- 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 3 -  
25 オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 7)

- 18 -

m. p. 83 ~ 85 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3058, 2973, 1742, 1642, 1590, 1557, 1491, 1444, 1422, 1366, 1316, 1290, 1267

5

• 2 - (4 - アセトキシ - 3 - メトキシ - 5 - メチルベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 3 - オキソ - 2H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 8)

10 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3478, 2982, 1748, 1650, 1592, 1487, 1447, 1416, 1368, 1324

• 2 - (4 - アセトキシ - 3 - tert. - ブチルベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 3 - オキソ - 2H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 9)

15 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2960, 2870, 1752, 1654, 1591, 1487, 1447, 1419, 1395, 1368, 1324

20

• 2 - (5 - tert. - ブチル - 3 - ジメチルアミノメチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 3 - オキソ - 2H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 10)

25 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2953, 1749, 1650,

- 19 -

1 5 8 9, 1 4 4 6, 1 3 6 1, 1 3 0 9, 1 2 8 6, 1 2  
6 4, 1 2 0 2, 1 1 3 8, 1 0 2 1

• 2 - [5 - tert. - ブチル - 3 - (1, 1 - ジメチル - 2 -  
5 ヒドロキシエチル) - 4 - ヒドロキシベンジリデン] - 3,  
4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 3 - オキソ  
- 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 11)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3 4 0 8, 3 1 1 8, 2 9 6 0,  
1 7 4 6, 1 6 3 2, 1 5 8 8, 1 4 8 5, 1 4 2 2, 1 3  
10 2 7, 1 2 6 6, 1 2 0 3, 9 0 9, 7 3 3

## 実施例 2

4 - カルボキシメチル - 2 - (3, 5 - ジー tert. - ブチル  
- 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 -  
15 オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 1)

2 - (3, 5 - ジー tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ  
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチ  
ル - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1  
- 1, 0. 31 g) をテトラヒドロフラン (40 ml) およ  
20 びメタノール (10 ml) の混液に溶解し、水酸化リチウム  
1 水和物 (1. 39 g) の水溶液 (25 ml) を加え、5 ~  
10 °C で 2. 5 時間攪拌する。反応液に 6 N 塩酸 (6. 5 ml)  
を加えて酸性とした後、減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出  
する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで  
25 乾燥後、減圧濃縮して標記化合物 0. 19 g (65. 2%)

- 20 -

を得る。

m. p. 219 ~ 221 °C (n-ヘキサンジイソプロ  
ピルエーテル)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3611, 3081, 2958,  
5 1729, 1622, 1588, 1559, 1492, 14  
20, 1365, 1316, 1270, 1206, 1183,  
1142, 750

実施例 2 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

10 • 4-(3-カルボキシプロピル)-2-(3, 5-ジ-  
tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジ  
ヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合  
物 2-2)

m. p. 162 ~ 163 °C (ジイソプロピルエーテル)  
15 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3615, 3197, 2951,  
1732, 1622, 1589, 1488, 1436, 13  
77, 1263, 1194, 1163, 751

20 • 4-(7-カルボキシヘプチル)-2-(3, 5-ジ-  
tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジ  
ヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合  
物 2-3)

m. p. 143 ~ 144 °C (ジイソプロピルエーテル)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3558, 2952, 1708,  
25 1641, 1592, 1482, 1434, 1369, 13



- 21 -

14, 1211, 1114, 754

• 2 - (5 - tert. - ブチル - 3 - ジメチルアミノメチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 4 - カルボキシメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 4)

m. p. 167 ~ 171 °C (dec., ヘキサン - 酢酸エチル)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2954, 2783, 2706, 1736, 1630, 1591, 1485, 1446, 1424, 1364, 1326, 1304, 1285, 1262, 1188

### 実施例 3

4 - カルバモイルメチル - 2 - (3, 5 - ジ - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 3 - 1) 2 - (3, 5 - ジ - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 1, 0.4 g) をアンモニアのメタノール溶液 (17.85 N, 15 ml) に溶解し、0.1 N 塩酸のメタノール溶液 (3 ml) を加え、封管中で 80 °C 4 日間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる

- 22 -

油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 0.14 g (37.3%) を得る。

m. p. 137~144°C (ジイソプロピルエーテル-ベンゼン)

5 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3590, 3463, 3305, 3187, 2958, 1647, 1590, 1485, 1421, 1198, 1114, 748, 679

実施例 3 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

10 • 2 - (3, 5 - ジーtert.-ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (N - メチルカルバモイルメチル) - 3 - オキソ - 2H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 3 - 2)

15 • 2 - (3, 5 - ジーtert.-ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (N, N - ジメチルカルバモイルメチル) - 3 - オキソ - 2H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 3 - 3)

20 • 4 - (N - ベンジルカルバモイルメチル) - 2 - (3, 5 - ジーtert.-ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 3 - 4)

25 実施例 4

- 23 -

2 - (3, 5 - ジーtert. - ブチル - 4 - メトキシメトキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボキシメチル - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 4 - 1)

- 5 水素化ナトリウムの 60% 鉱油懸濁物 (0.03 g) をジメチルホルムアミド (1 ml) に懸濁させた後、2 - (3, 5 - ジーtert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 1, 0.35 g) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を攪拌しながら  
10 加える。窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル (0.3 ml) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を加える。50℃で 4 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲル  
15 カラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

実施例 4 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 2 - (4 - ベンジルオキシメトキシ - 3, 5 - ジーtert. -  
20 ブチルベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボキシメチル - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 4 - 2)

#### 実施例 5

- 25 2 - (3, 5 - ジーtert. - ブチル - 4 - トリメチルシリル

- 2 4 -

オキシベンジリデン) - 3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 5-1)

2 - (3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジ  
5 リデン) - 3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 1-1, 0.53 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン (1.7 ml) とクロロトリメチルシラン (1.4 ml) を加え 3  
10 日間還流する。反応液に水を加えた後、エーテルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

#### 15 実施例 6

2 - (4-アセトキシ-3, 5-ジ-tert.-ブチルベンジ  
リデン) - 3, 4-ジヒドロ-4-メトキシカルボニルメチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 6-1)

20 2 - (3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4-ジヒドロ-4-メトキシカルボニルメチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 1-2, 0.80 g) に無水酢酸 (5.8 ml) およびトリエチルアミン (2.1 ml) を加えて一夜還流する。反応液に  
25 希塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫

- 25 -

酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

実施例 6 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 5     • 2 - (4 - ベンゾイルオキシ - 3, 5 - ジ - *tert.* - ブチル  
ベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - メトキシカルボニ  
ルメチル - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化  
合物 6 - 2)

10     実施例 7

4 - カルボキシメチル - 2 - (3, 5 - ジ - *tert.* - ブチル  
- 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 -  
オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 1)

- 15     2 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジ - *tert.* - ブチルベンジ  
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - メトキシカルボニルメチ  
ル - 3 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 6  
- 1, 0.35 g) のエタノール溶液 (10 ml) に水酸化  
カリウム (0.58 g) の水溶液 (10 ml) を加え一晩加  
熱還流する。反応液に 6 N 塩酸を加えて酸性とし、減圧濃縮  
20     後、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで  
乾燥後、減圧濃縮し、析出する結晶を濾取する。得られた化  
合物の物性は実施例 2 で得られた化合物 2 - 1 のそれと同じ  
であった。

25     実施例 8

- 26 -

4-カルボキシメチル-3, 4-ジヒドロ-2-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン(化合物8-1)および

3, 4-ジヒドロ-2-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-4-メトキシカルボニルメチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン(化合物8-2)

2-(4-アセトキシ-3, 5-ジメチルベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン(化合物1-7, 0.63 g)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、氷冷下水酸化リチウム1水和物(3.11 g)の水溶液(13 ml)およびメタノール(2 ml)を加え、1.5時間攪拌する。反応液に塩酸を加えて酸性とした後、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、化合物8-1を0.33 g(63%)、化合物8-2を0.05 g(9%)得る。

化合物8-1の物性

m. p. 213~215°C(ヘキサノ-酢酸エチル)  
IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3441, 3008, 1749, 1589, 1576, 1537, 1487, 1447, 1428, 1388, 1324, 1291

化合物8-2の物性

m. p. 171~172°C  
IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3374, 3009, 2956,

- 27 -

1 7 4 4, 1 6 2 7, 1 5 8 6, 1 5 5 8, 1 4 8 6, 1 4  
3 6, 1 3 7 1, 1 3 2 8, 1 2 9 1, 1 2 7 1, 1 2 1 9

実施例 8 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 5    • 2 - (3 - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン)  
     - 4 - カルボキシメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ -  
     2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン  
     (化合物 8 - 3)

10    m. p.    214 ~ 215 °C (dec., ヘキサン - ベン  
     ゼン)

     I R (K B r,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3412, 3089, 2951,  
     1740, 1633, 1590, 1573, 1502, 14  
     84, 1446, 1416

- 15    • 4 - カルボキシメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (4 - ヒ  
     ドロキシ - 3 - メトキシ - 5 - メチルベンジリデン) - 3 -  
     オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 8 - 4)

     m. p.    195 ~ 197 °C (ヘキサン - ベンゼン)

20    I R (K B r,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3376, 2960, 1716,  
     1637, 1588, 1494, 1443, 1290, 12  
     52, 1218

#### 実施例 9

- 25    2 - [5 - tert. - ブチル - 3 - [1, 1 - ジメチル - 2 -  
     (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エチル] - 4 - ヒ

- 28 -

ドロキシベンジリデン] - 3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物9-1)

水素化ナトリウムの60%鉱油懸濁物 (0.10 g) をテ  
5   トラヒドロフラン (2 ml) に懸濁させた後、氷冷下、窒素  
雰囲気中で2-[5-tert.-ブチル-3-[1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]  
-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -(テトラヒドロピラン-2-イルオ  
キシ)ベンジル]-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-  
10   1, 4-ベンゾチアジン (参考化合物3-1, 0.65 g)  
のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下する。反応液を  
10分間攪拌した後、プロモ酢酸エチル (0.19 ml) の  
テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加える。室温で一晩攪  
拌した後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エ  
15   チルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ  
トリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカ  
ゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物0.59 g (93.  
3%) を得る。

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3216, 2952, 1750,  
20   1651, 1590, 1486, 1423, 1366, 12  
64, 1203, 1036, 901, 733

#### 実施例 10

2- [5-tert.-ブチル-3-(1, 1-ジメチル-2-  
25   ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシベンジリデン] - 4-



- 29 -

カルボキシメチル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物10-1)

2-[5-tert.-ブチル-3-[1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシエチル]-4-ヒ  
5 ドロキシベンジリデン]-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシ  
カルボニルメチル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾチア  
ジン (化合物9-1, 0.54 g) のメタノール (5 ml)  
-クロロホルム (1 ml) 混液にp-トルエンスルホン酸  
(0.02 g) を加え、40℃で2.5時間攪拌する。反応  
10 液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル  
で抽出する。有機層を減圧濃縮して得られる油状物をテトラ  
ヒドロフラン (15 ml) に溶解する。氷冷下、この溶液に  
水酸化ナトリウム1水和物 (1.0 g) の水溶液 (15 ml)  
およびメタノール (5 ml) を加える。氷冷下で1.5時間  
15 攪拌した後、塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。有機  
層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減  
圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで  
精製し、標記化合物0.16 g (36.9%) を得る。

m. p. 216~217℃ (dec., ジイソプロピルエ  
20 -テル-酢酸エチル)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3460, 2958, 1735,  
1606, 1587, 1548, 1419, 1371, 12  
68, 1193, 747

25 [製剤例]

- 30 -

本発明化合物の製剤処方例を以下に示す。

(錠剤)

	本発明化合物	10 mg
	乳糖	123 mg
5	結晶セルロース	35 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計	170 mg
10	本発明化合物	50 mg
	乳糖	140 mg
	結晶セルロース	45 mg
	ポリビニルピロリドン	3 mg
	ステアリン酸マグネシウム	2 mg
15	計	240 mg

(顆粒剤)

	本発明化合物	5 mg
	乳糖	485 mg
20	ポリビニルピロリドン	8 mg
	ステアリン酸マグネシウム	2 mg
	計	500 mg

[薬理試験]

25 本発明化合物の効果を調べるため、蛋白安定化作用と脂質

- 3 1 -

過酸化物生成抑制作用について検討した。

#### 1. 蛋白安定化作用

化合物の蛋白安定化作用を調べる方法として、牛血清アルブミンの熱凝集に対する安定化効果を測定する方法が知られている (Lancet, 2, 443 (1966))。

そこで、上記の文献に記載された方法に準じ、本発明化合物の蛋白安定化作用を調べた。

#### (実験方法)

氷冷下で、0.75%の濃度となるように牛血清アルブミン (シグマ社製) を0.2Mのリン酸カリウム緩衝液 (pH 5.3) に溶解した。このアルブミン溶液2.7mlに、被験化合物を溶解したジメチルスルホキシド溶液0.3mlを添加、攪拌した後、約15分間放置して室温に戻した。67℃の水浴中で2分間この溶液を振とうしながら反応させた後、氷冷し反応を停止させた。この反応液を室温に戻した後、熱凝集による水溶性蛋白の白濁によって生じた吸光度を660nmの波長で測定し、次に示す式1を用いて本発明化合物の蛋白安定化効果を求めた。

比較化合物として、特開平1-287077に記載された化合物、2-(3,5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3,4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアジンを用いた。

- 3 2 -

$$\text{蛋白安定化効果 (\%)} = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100$$

5

$A_0$  : 被験化合物を添加しないときの吸光度

$A_1$  : 被験化合物を添加したきの吸光度

(結果)

得られた結果を表 1 に示した。

10

表 1

被験化合物	添加量	蛋白安定化効果
比較化合物	$10^{-4} \text{ M}$	- 30.1 %
化合物 2 - 1	$10^{-4} \text{ M}$	53.3 %
化合物 2 - 2	$10^{-4} \text{ M}$	91.5 %
化合物 8 - 1	$10^{-4} \text{ M}$	63.3 %
化合物 8 - 3	$10^{-4} \text{ M}$	96.3 %

15

20

本発明化合物は蛋白の熱凝集を明らかに抑制しており、優れた蛋白安定化効果を示すが、比較化合物は蛋白安定化効果を示さず、むしろ蛋白の熱凝集を促進する傾向がみられた。

## 2. 脂質過酸化物生成抑制作用

25 (実験方法)

- 3 3 -

被験化合物を含有する 0.04 M トリス緩衝液 (0.09 M の塩化カリウムを含む、pH 7.4) 中でラット肝ミクロゾームを ADP (13.2 mM)、Fe<sup>2+</sup> (0.9 mM) およびアスコルビン酸 (0.5 mM) と 37℃ で 15 分間反応させ、生成した脂質過酸化物を TBA 法 (八木等 Biochem. Med., 15, 212 (1976)) により定量した。

(結果)

得られた結果を表 2 に示した。

10 表 2

被験化合物	添加量	脂質過酸化物生成抑制効果
化合物 2-1	10 <sup>-6</sup> M	81.2%
15 化合物 2-2	10 <sup>-6</sup> M	99.1%
化合物 8-1	10 <sup>-5</sup> M	93.7%
化合物 8-3	10 <sup>-5</sup> M	94.0%

表 2 に示されるように、本発明化合物はいずれも優れた脂質過酸化物生成抑制効果を有していた。

以上の薬理試験の結果から示されるように、本発明化合物は蛋白安定化作用と脂質過酸化物生成抑制作用を有しており、優れた白内障の治療剤となることが期待される。

- 3 4 -

## 産業上の利用可能性

本発明は蛋白安定化作用および脂質過酸化物生成抑制作用を有し、白内障治療剤等の医薬として有用な新規 3-オキソ-1, 4-ベンゾチアジン誘導体を提供するものである。

5

10

15

20

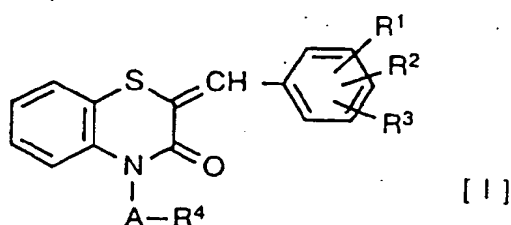
25

- 3 5 -

## 請 求 の 範 囲

(1) 下記一般式 [I] で表わされる化合物またはその塩類。

5



[式中、R<sup>1</sup> は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基を示す。

R<sup>2</sup> は低級アルキル基を示す。

R<sup>3</sup> は水素原子、低級アルキル基、保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基または低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。

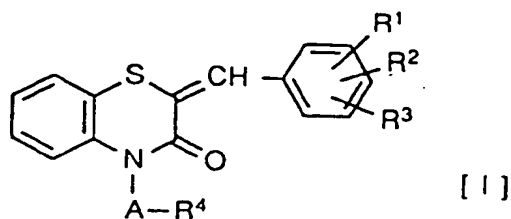
R<sup>4</sup> はエステルまたはアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

A はアルキレン基を示す。]

20

(2) 下記一般式 [I] で表わされる化合物またはその塩類。

25



- 3 6 -

[式中、 $R^1$  はヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、  
低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニル  
オキシ基、低級アルコキシメチルオキシ基、ベンゾイル  
オキシ基、ベンジルオキシメチルオキシ基、テトラヒド  
ロピラニルオキシ基またはトリメチルシリルオキシ基を  
示す。

$R^2$  は低級アルキル基を示す。

$R^3$  は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級ア  
ルカノイルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、  
アリールスルホニルオキシ基、低級アルコキシメチルオ  
キシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルオキシメチルオ  
キシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、トリメチルシ  
リルオキシ基または低級アルコキシ基を示し、該低級ア  
ルキル基はヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、  
低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニル  
オキシ基、低級アルコキシメチルオキシ基、ベンゾイル  
オキシ基、ベンジルオキシメチルオキシ基、テトラヒド  
ロピラニルオキシ基、トリメチルシリルオキシ基、アミ  
ノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよ  
い。

$R^4$  はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ア  
リール低級アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル  
基、低級アルキルアミノカルボニル基またはアリーール低  
級アルキルアミノカルボニル基を示す。



- 37 -

Aはアルキレン基を示す。]

(3)  $R^1$  がヒドロキシ基または低級アルカノイルオキシ基  
で、 $R^4$  がカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル  
5 基である請求の範囲第2項記載の化合物またはその塩類。

(4)  $R^1$  がヒドロキシ基または低級アルカノイルオキシ基  
で、 $R^3$  が水素原子または低級アルキル基で、 $R^4$  がカルボ  
キシ基または低級アルコキシカルボニル基である請求の範  
10 囲第2項記載の化合物またはその塩類。

(5)  $R^1$  がヒドロキシ基またはアセトキシ基で、 $R^2$  がメ  
チル基またはtert.-ブチル基で、 $R^3$  が水素原子、メチル基  
またはtert.-ブチル基で、 $R^4$  がカルボキシ基、メトキシ  
15 カルボニル基またはエトキシカルボニル基で、Aがメチレン  
基またはプロピレン基である請求の範囲第2項記載の化合物  
またはその塩類。

(6)  $R^1$  がヒドロキシ基で、 $R^2$  がメチル基またはtert.-  
20 ブチル基で、 $R^3$  が水素原子、メチル基またはtert.-ブチル  
基で、 $R^4$  がカルボキシ基で、Aがメチレン基またはプロ  
ピレン基である請求の範囲第2項記載の化合物またはその塩  
類。

25 (7) 4-カルボキシメチル-2-(3, 5-ジ-tert.-ブ

- 38 -

チル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3,4-ジヒドロ-  
3-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアジン。

(8) 4-(3-カルボキシプロピル)-2-(3,5-ジ  
5 -tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3,4-  
ジヒドロ-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアジン。

(9) 4-カルボキシメチル-3,4-ジヒドロ-2-(3,  
5-ジメチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3-オキソ  
10 -2H-1,4-ベンゾチアジン。

(10) 2-(3-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリ  
デン)-4-カルボキシメチル-3,4-ジヒドロ-3-オ  
キソ-2H-1,4-ベンゾチアジン。

15

(11) 請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩類から  
なる医薬組成物。

(12) 請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩類の医  
20 薬としての用途。

(13) 請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩類を有  
効成分とする白内障治療剤。

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01190

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D279/16, A61K31/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07D279/16, A61K31/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 3923709 (Jimmy W. Worley et al.), December 2, 1975 (02. 12. 75), (Family: none)	1-13
A	US, A, 4490292 (Yoshifumi Maki et al.), December 25, 1984 (25. 12. 84), & EP, A, 137083	1-13
A	JP, A, 61-40264 (Karubapem), February 26, 1986 (26. 02. 86), & EP, A, 162776 & US, A, 4755509	1-13
A	JP, A, 63-107970 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), May 12, 1988 (12. 05. 88), & EP, A, 243018	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
November 8, 1993 (08. 11. 93)Date of mailing of the international search report  
December 7, 1993 (07. 12. 93)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D279/16, A61K31/54 ~~A-B-L~~

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D279/16, A61K31/54 ~~A-B-L~~

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, A, 3923709 (Jimmy W. Worley et al.), 2. 12月. 1975 (02. 12. 75) (ファミリーなし)	1-13
A	US, A, 4490292 (Yoshifumi Maki et al.), 25. 12月. 1984 (25. 12. 84) & EP, A, 137083	1-13
A	JP, A, 61-40264 (カルビベム), 26. 2月. 1986 (26. 02. 86)	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 11. 93

国際調査報告の発送日

07.12.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松 浦 新 司

4 C 9 2 8 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>&amp; EP, A, 1 6 2 7 7 6 &amp; US, A, 4 7 5 5 5 0 9</p> <p>JP, A, 6 3 - 1 0 7 9 7 0 ( 武田薬品工業株式会社 ), 1 2 . 5 月 . 1 9 8 8 ( 1 2 . 0 5 . 8 8 )</p> <p>&amp; EP, A, 2 4 3 0 1 8</p>	1 - 1 3

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**